

Année 1912 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

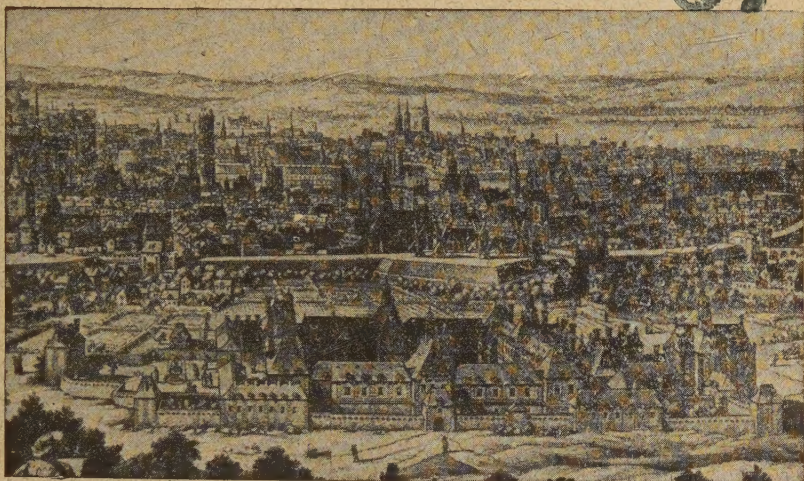
THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

François DUBOIS

Né à Langeais (Indre-et-Loire), le 7 octobre 1885

57



ESSAI

SUR LE

TRAITEMENT DU CHANCRE SIMPLE PAR LES APPLICATIONS LOCALES D'ARSENOBENZOL

Président : M. GAUCHER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

—
1912

57

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

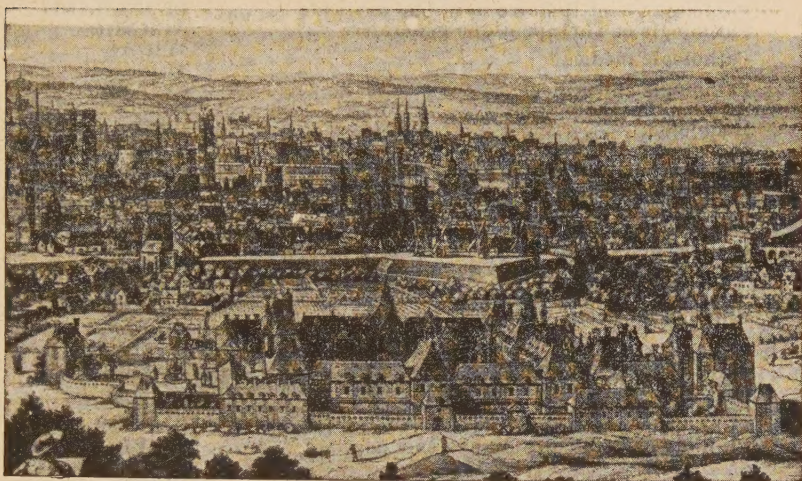
Année 1912 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

François DUBOIS

Né à Langeais (Indre-et-Loire), le 7 octobre 1885



ESSAI

SUR LE

TRAITEMENT DU CHANCRE SIMPLE

PAR LES APPLICATIONS LOCALES D'ARSENOBENZOL



Président : M. GAUCHER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

—
1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

MM

Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	MARFAN
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE
	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale	LANDOUZY
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants	GILBERT BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEJERINE
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERRER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A TOUS MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TOURS

AU DOCTEUR WOLFF

Directeur de l'École

AU DOCTEUR LAPEYRE

Professeur de pathologie externe,
Chirurgien en chef de l'Hôpital Général

AU DOCTEUR H. BARNSBY

Professeur de clinique chirurgicale

AU DOCTEUR GAUDEAU

Professeur suppléant de pathologie interne
Médecin des Asiles de Clocheville et de l'Hôpital Général

AU DOCTEUR BOSC

Chef de clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Général

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE DOUBLE

Associé national de l'Académie de médecine

*Qui furent nos premiers maîtres,
nous adressons ici l'hommage de
notre profonde reconnaissance.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

ET EN PARTICULIER

AU DOCTEUR SEBILEAU

Professeur agrégé à la Faculté,
Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

AU DOCTEUR LEPAGE

Professeur agrégé à la Faculté
Accoucheur de l'Hôpital Boucicaut
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY-BING

Médecin de Saint-Lazare

*A qui nous devons le sujet de
cette thèse.*

TRAITEMENT DU CHANCRE SIMPLE

PAR LES APPLICATIONS LOCALES D'ARSENOBENZOL

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques à la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

ESSAI
SUR LE
TRAITEMENT DU CHANCRE SIMPLE
PAR LES APPLICATIONS LOCALES D'ARSENOBENZOL

INTRODUCTION

L'ARSENOBENZOL COMME TOPIQUE LOCAL

L'idée d'employer l'arsénobenzol comme topique, pour un traitement local, a suivi de très près l'apparition de ce nouveau médicament. La préparation 606 est née dans le courant de l'année 1910, et dès 1911, M. Melun (1) (de Bucarest) publiait, dans les *Annales des maladies vénériennes*, un mémoire sur l'emploi local de l'arsénobenzol pour le traitement local, non seulement, de lésions syphilitiques, mais encore de lésions d'autre nature, du chancre simple, en particulier. Ce mode de traitement local a été employé par beaucoup d'auteurs et dès aujourd'hui un grand nombre d'affections justiciables d'une thérapeutique

1. Melun, *L'Arsénobenzol en applications topiques* (*Annales des maladies vénériennes*, 1911, n° 10).

locale se sont vu appliquer le salvarsan, surtout, comme il était logique, les affections spirillaires.

L'angine de Vincent due à une association fusospirillaire, a été traitée par des applications locales de solutions et de poudre de salvarsan par MM. Achard et Flandin (1) qui ont obtenu de bons résultats. Après eux M. Sourdel (2) a guéri en trois jours une angine de Vincent compliquée de lésions gengivodentaires. M. Bodin (de Rennes) rapporte dans la thèse de M. le Dr Roger (3) un cas d'angine de Vincent rebelle guérie en quatre jours par des insufflations d'arsénobenzol pulvérulent ; M. Sigard, dans le même travail a fourni une observation de guérison d'une angine de Vincent en douze jours par les applications locales de salvarsan. MM. Achard et Desbouis (4), ont communiqué à l'Académie de médecine un cas d'angine fusospirillaire à processus destructif très actif, guérie en dix jours par l'arsénobenzol local.

La stomatite mercurielle a retiré profit de l'emploi *in situ* du salvarsan. M. Roger (5) en rapporte un

1. Achard et Flandin, *Bulletin de la société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 avril 1911, p. 504.

2. Sourdel, *Bulletin de la société de thérapeutique*, 22 novembre 1911.

3. J.-A.-M. Roger, *Contribution à l'étude de l'action de l'arsénobenzol dans certaines affections spirillaires*, thèse de Paris, 1912, n° 257.

4. Achard et Desbouis, *Traitement local de l'angine de Vincent par l'arsénobenzol* (*Bulletin de l'Académie de médecine*, 1912, n° 33, p. 230.)

5. Roger, *loc. cit.*

cas de guérison en cinq jours, observé dans le service de M. Bodin.

La stomatite ulcéro-membraneuse due aux mêmes agents que l'angine de Vincent, a été traitée heureusement par l'arsénobenzol, dans deux cas relatés également par M. Roger (1), qui a obtenu la guérison en neuf et onze jours.

Les ulcérations buccales à spirochètes, les lésions nécrotiques de la pulpe dentaire ont bénéficié entre les mains de M. Zilz (2), du traitement topique au salvarsan.

Le noma, où paraît encore l'association fuso-spirillaire et dont on connaît la gravité a été guéri dans 9 cas sur 12 par M. Netter (3) grâce au salvarsan local.

L'ulcère phagédénique des pays chauds, dont M. Vincent (4) a montré l'identité avec la pourriture d'hôpital et la stomatite ulcéro-membraneuse, a été combattu avec succès par Rodenwaldt (5) avec la poudre et la pommade d'arsénobenzol.

La syphilis enfin, et ici la littérature est trop abondante pour que nous énumérions tous les auteurs

1. Roger, *loc. cit.*

2. Zilz, *Ueber die lokale salvarsanbehandlung mit besondern Berücksichtigung der Spirochetener krankungen im Bereiche der Mundhöhle.* (*Munich medi. Wochenschrift*, 1912, p. 20).

3. Netter, *Emploi de Salvarsan dans les angines ulcéreuses et le Noma* (*Bull. et mem. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 juillet 1912, p. 70).

4. Vincent. *Le Caducée*, 15 avril 1905.

5. Rodenwaldt. *Archiv. für Schiffs und Tropen Hygiène*, n° 14, 1912.

qui ont eu recours à ce traitement, a été à toutes ses périodes soignée localement par le 606 en poudre ou en pommade ; citons seulement les noms de M. Brault (d'Alger) et de son élève le Dr Biscos (1) de MM. Faje et Le Blaye (2), de Casselli (3), de Melun (4), d'Azua (5), de Bertran (6), la thèse de M^{lle} Lebenthal (7), faite dans le service du Dr Darier. Les résultats sont d'ailleurs discordants dans le traitement local des lésions syphilitiques, les lésions tertiaires en particulier se montrant peu influencées.

Mais les affections non spirillaires ont été elles aussi l'objet de traitements locaux par le 606.

L'hydroa de Bazin a été l'objet d'essai de traitement local par le salvarsan par M^{lle} Lebenthal.

Les ulcères de jambes, lésions difficiles à cicatriser, réagissant mal aux topiques ont été guéries par des applications locales de salvarsan par MM. Lévy-Bing et Durceux (8).

Notons ici qu'on a préconisé les frictions d'on-

1. Biscos (Dr Gabriel). *Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le 606*. Thèse d'Alger, p. 69, 1912.

2. Faje et Le Blaye, *Recherches sur le traitement local du chancre syphilitique*. (Bull. soc., française de derm. et syph., n° 1 1911).

3. Castelli, *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 8 août 1912. n° 32.

4. Melun, *loc. cit.*

5. Azua, *Revista clinica*. Madrid, février 1911.

6. Bertran, *Revista clinica*. Madrid, avril 1911.

7. Lebenthal. *Essai de traitement local par l'arsenobenzol*. Thèse de Paris, 1912.

8. Lévy-Bing et Dureux. *Traitement des ulcères de jambe par les applications locales de salvarsan*. (Gazette des Hôpitaux, n° 53, 1912).

guents à base de salvarsan comme moyen d'introduction de ce corps dans l'organisme et de traitement d'affection générales. Walter, de Marburg (1) a constaté que la peau saine était capable d'absorber des quantités notables et thérapeutiques de salvarsan, lorsque celui-ci est appliqué en frictions sous forme d'onguent. Les expériences ont porté sur des souris, des lapins, des chats infectés par des trypanosomes et les spirilles de la fièvre récurrente.

W. L. Yakimoff et N. Kohl-Yakimoff (2) se sont demandé aussi si l'on ne pouvait pas employer le salvarsan sous forme d'onguent absolument comme l'onguent gris. Ils ont fait des essais sur des rats trypanosomés, on peut en conclure qu'appliqué localement, le 606 pénètre dans les tissus.

Parmi les affections locales, non spirillaires, traitées par le salvarsan en applications topiques, une nous a particulièrement intéressé parce qu'elle est très répandue, et d'une guérison parfois difficile. C'est le chancre simple.

Melun (3), l'avait déjà traité par le 606 employé localement, avec succès complet, M^{lle} Lebenthal (4), dans sa thèse rapporte des observations où le 606 en poudre s'est montré impuissant.

1. Walter. *Zentralblatt für Bactériologie*, T. 59, fasc. 4.

2. W. L. Yakimoff et N. Kohl-Yakimoff, *Emploi de l'arsenobenzol (606) sous forme d'onguent*, (*Bull. de la Soc. de pathol., exotique*, 1910, vol. III, fasc. 9, p. 618).

3. Melun, *loc.*, *cit.*

4. Lebenthal, *loc.*, *cit.*

Tout dernièrement MM. Lévy-Bing et Morin(1) ont repris cette question et considèrent que le salvarsan en application locale « guérit vite et simplement le chancre mou ».

Nous avons, à notre tour, et d'ailleurs sur le conseil de M. Lévy-Bing, à qui nous devons le sujet de cette thèse, réexpérimenté le traitement. Il fait l'objet de cette étude, mais nous pensons qu'il est nécessaire de donner, d'abord, quelques indications chimiques qui permettront de mieux expliquer l'action locale du dioxydiamidoarsénobenzol sur la chancrelle.

1. A. Lévy-Bing et Morin, *Traitement du chancre simple par les applications locales de salvarsan* (Gaz. des Hôpitaux, 24 oct. 1912, n° 122).

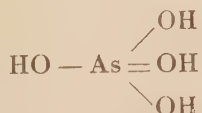
CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS CHIMIOTHÉRAPIQUES DE L'ARSÉNOBENZOL

L'arsenic a été administré sous les formes les plus diverses : dans l'antiquité sous forme de sulfure, au moyen âge sous celle d'acide arsénieux. Plus près de nous la pâte escharotique de Dubois, la pâte du frère Come, caustiques « intelligents » qui rongent les tissus malades et respectent les tissus sains, ont joui d'une grande vogue.

C'est l'acide arsénieux qui a été le point de départ des dérivés organiques plus ou moins complexes qui ont joué successivement un rôle plus ou moins prépondérant.

Les dérivés sont tous des produits de substitution de l'acide arsénieux ou arsinique.



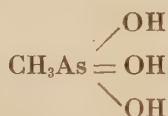
Soit que des groupes organiques y aient remplacé des hydrogènes ou des oxhydriles, soit que des agents

réducteurs l'aient transformé en un dérivé trivalent arsénoïque caractérisé par le groupe :

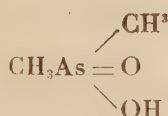


Les dérivés de substitution sont les suivants :

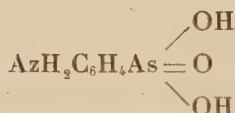
Acide méthylarsinique :



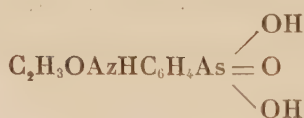
Acide cacodylique :



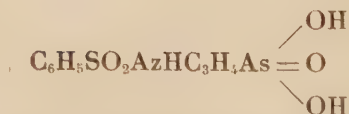
Atoxyl :



Arsacétine :



Hectine :



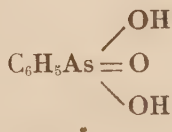
Ces dérivés organiques arsénicaux, qui ne sont que des produits de substitution plus ou moins complexes de l'acide arsénieux, possèdent la propriété plus ou

moins prononcée, de se fixer sur les tissus de notre organisme, d'être « organotropes » suivant l'expression de M. Ehrlich et de produire, pour cette raison, des accidents toxiques.

C'est ainsi que l'atoxyl et ses dérivés n'ont pas pu trouver une généralisation de leur emploi à cause des accidents nerveux (névrites des nerfs crâniens) qu'ils produisaient, lorsqu'ils étaient administrés à doses thérapeutiques.

Reconnaissant aux dérivés arsénicaux des qualités électives pour toutes les maladies causées par des spirilles, M. Ehrlich a recherché s'il n'existait pas des dérivés organiques ne possédant plus d'« organotropisme », mais, ayant conservé un « parasitotropisme » marqué, de façon à ce que, introduits à haute dose dans le corps, ils n'aillent pas se fixer sur les éléments du corps, en produisant des intoxications arsénicales, mais uniquement sur les éléments pathogènes.

Après de longues recherches, il découvrit que les produits réducteurs transformaient l'acide phénylar-sinique :



et ses dérivés, en combinaisons nouvelles, n'ayant plus le caractère des dérivés de l'acide arsinique, mais des propriétés absolument spéciales.

Les arsénoïdes ou arsénos sont précisément « para-

sitotropes » sans être en même temps « organotropes ».

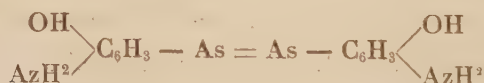
L'arsénobenzol qui correspond à la formule :



est le produit d'une réduction énergique de l'acide phénylarsinique.

L'arsénobenzol ne pouvait pas être utilisé tel quel ; il fallait, pour lui donner les qualités d'un médicament maniable, substituer aux hydrogènes, des groupes phényles, par des groupes aminogènes, des groupes qui sont appelés en chimiothérapie « fixateurs » et qui peuvent, suivant les théories de M. Ehrlich, se fixer sur les « cepteurs » des spirilles et déployer ainsi leur action spécifique.

Le dérivé de l'arsénobenzol qui a été reconnu le plus parfait était le dioxydiamidoarsénobenzol, répondant à la formule :



produit auquel M. Ehrlich a donné le nom de salvarsan.

Le salvarsan existe dans le commerce sous une seule forme, le dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol qui est un sel soluble relativement stable.

Comme ce sel possède, en raison de ce qu'il contient, des groupes oxhydriles, la propriété de coaguler les albumines, il est généralement trans-

formé en dioxydiamidoarsenobenzol disodique au moment de l'emploi, en ajoutant à ses solutions quatre molécules de soude caustique. Le dioxydiamidoarsenobenzol disodique ne coagule pas les albumines.

En thérapeutique, le salvarsan a été employé sous trois formes différentes :

1° A l'état de dychlorhydrate acide ;

2° Sous forme de dioxydiamidoarsenobenzol neutre ;

3° Sous forme de sel disodique ;

Enfin :

4° M. Ehrlich a récemment réalisé un arsenobenzol soluble dans l'eau, et neutre, le dioxydiamidoarsenobenzol monométhylène sulfoxyrate de soude ou néo-salvarsan.

Le dichlorhydrate a été employé par quelques médecins (Dr Duhot) pour les injections intra-musculaires et intra-veineuses.

C'est la forme qui a été le plus employée pour les applications locales, quoique le sel disodique paraisse devoir être préféré en raison de sa propriété de ne pas coaguler les albuminoïdes.

Lorsqu'on emploie la solution acide par voie intra-musculaire, les douleurs sont très vives en raison de l'action corrosive qu'exerce le sel acide sur les tissus, sauf lorsqu'il est injecté en solution huileuse, comme l'a démontré M. Lévy-Bing (1).

1. Lévy-Bing, *Gaz. des Hôpitaux*, 20 octobre 1910.

En application locale, le dichlorhydrate a donné d'excellents résultats et c'est de cette façon qu'il est généralement employé, soit directement à l'état pulvérulent, tel qu'il est livré dans le commerce, soit en collutoires ou en pommades.

Les formules les plus simples sont les suivantes :

Pommade à 10 0/0

Salvarsan.....	1	gramme
Vaseline	} aa.....	5 —
Lanoline		

F. S. A. par simple mélange.

Collutoire huileux à 10 0/0

Salvarsan.....	1	gramme
Huile de vaseline.....	3	—
Lanoline	1	—

F. S. A. par simple mélange.

Collutoire glycérimé à 10 0/0

Salvarsan.....	1	gramme
Glycérine.....	1	—
Eau.....	9	cm. cubes

La seconde forme (dioxydiamidoarsénobenzol neutre) s'obtient en ajoutant, à la solution de dichlorhydrate, deux mollicules de soude caustique. On a

un précipité insoluble dans l'eau qui est composé de la base libérée : dioxydiamidoarsénobenzol. Ce produit est celui qui exerce la moindre action irritante sur les tissus, car il n'est ni acide ni alcalin.

C'est le produit auquel on a donné la préférence pour les injections intra-musculaires et M. Lévy-Bing l'a même utilisé par voie intra-veineuse.

Pour l'application locale, il a été préconisé également en collutoire neutre : faire dissoudre 1 gramme de salvarsan dans 20 centimètres cubes d'eau ; ajouter 4 cnc. 2 de solution normale de soude à 40 0/00. Le précipité neutre obtenu est essoré sur un filtre et repris au mortier avec quantité suffisante pour 10 à 20 centimètres cubes de glycérine.

Sous la troisième forme, celle de sel disodique, le salvarsan n'exerçant plus aucune action coagulante sur les albuminoïdes du sang, a été injecté, en solution très diluée dans la circulation générale par voie intra-veineuse.

C'est, en effet, la forme la mieux appropriée et qui est la plus parfaitement tolérée.

Pour l'application locale, ce sel n'est guère employé en raison de son action caustique sur les éléments cellulaires.

Les injections alcalines intra-musculaires sont très douloureuses et donnent lieu à des nécroses locales fort désagréables.

On a préconisé néanmoins des collutoires alcalins pour les applications buccales.

Salvarsan.....	1 gramme.
Soude.....	0 gr. 336 (8 cmc. 4 de solution normale de soude caustique à 40 o/o).
Eau.....	10 centimètres cubes.

F. S. A. Solution.

Pour nos essais, nous nous sommes servis de la pommade inaugurée par notre maître le Dr Lévy-Bing, et qui est composée de :

Salvarsan.....	1 gramme.
Vaseline.....	10 —

parce que ce dernier avait observé qu'une application locale de la poudre donnait des escarres au centre des ulcères, escarres très résistants et adhérents aux plaies profondes, empêchant la guérison (1).

Dans cette formule, MM. Lévy-Bing et Morin (2), ont substitué dernièrement le néo-salvarsan au salvarsan et ont employé la pommade suivante :

Néo-salvarsan.....	1 gramme.
Vaseline.....	10 —

Toutes les observations rapportées, ici, par nous concernent cette dernière pommade.

Le salvarsan se présente, en effet, aussi sous une

1. Lévy-Bing et Duroëux. *Traitement des ulcères des jambes par les applications locales de salvarsan* (Gaz. des Hôp., 7 mai 1912).

2. A. Lévy-Bing et A. Morin. *Traitement du chancre simple par les applications locales de salvarsan* (Gaz. de Hôp., 24 oct. 1912).

quatrième forme, appelée néo-salvarsan et qui a pour but de remédier à certains inconvénients des autres préparations.

Le salvarsan nécessitait une manipulation chimique de la part des médecins, pour être employé par voie intra-musculaire ou intra-veineuse et ses solutions possédaient, en outre, le désavantage de ne pas être absolument indifférentes vis-à-vis du sang et des humeurs.

M. Ehrlich a cherché à l'améliorer de telle façon qu'il ne possède plus ces défauts tout en conservant ses qualités thérapeutiques. Il importait, surtout, de lui donner une forme qui ne coagule pas les albumines et qui ne soit pas influencée par les bicarbonates et les biphosphates du sang, c'est-à-dire qu'il soit complètement indifférent pour les éléments du sang et qu'il puisse y être incorporé sans déclancher de réaction chimique *in vivo*.

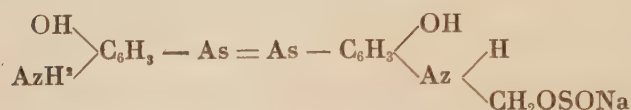
M. Ehrlich a donc préparé un néo-salvarsan, c'est-à-dire un sel dont la solution aqueuse, très facilement réalisable était parfaitement neutre et qui est indifférent vis-à-vis des éléments du corps.

De ce fait les solutions aqueuses de ce nouveau corps être injectées telles quelles, sans qu'on ait besoin de soude et n'exercent plus d'action corrosive sur les cellules qui entrent en contact avec elles.

Cette nouvelle préparation est obtenue en traitant le salvarsan par une molécule de la combinaison entre le formol et le sulfoxybate de soude.

On obtient ainsi qu'un atome d'hydrogène d'un

groupe aminogène de dioxydiamidoarsénobenzol soit substitué par un groupe méthylène sulfoxylate de soude.



Cette combinaison, quoique constituant un nouveau dérivé arsenoïque possède toutes les qualités du salvarsan, puisqu'il n'y a qu'un hydrogène substitué par le groupe C H O SO Na.

Les essais faits ont démontré, d'après M. Ehrlich, qu'à teneur d'arsenic égale, les doses de néo-salvarsan sont aussi actives que celles de salvarsan ; il faut toutefois remarquer que n'étant pas précipité dans le sang comme les solutions de salvarsan et n'étant pas capable de former de dépôts dans le corps qui étendent et prolongent son action au delà du temps normal de l'élimination massive, le néo-salvarsan agit quelques fois moins énergiquement que le salvarsan.

Au point de vue de son application locale le néo-salvarsan est bien préférable au salvarsan ; le sel, tel qu'il est livré dans le commerce n'exerce pas, tant qu'il ne s'est pas transformé, d'action irritante sur les tissus ; et, « en raison de ce qu'il ne coagule pas les albuminoïdes des humeurs cellulaires, il possède une puissance de pénétration des tissus pathologiques que ne possède pas le salvarsan. Le

néo-salvarsan n'entrave pas, en effet, la vitalité des cellules qu'il touche et n'empêche pas les phénomènes osmotiques naturels ».

Son action thérapeutique locale et cicatrisante est donc plus grande que celle du salvarsan et peut se produire sur des ulcérations plus profondes et plus étendues.

CHAPITRE III

L'arsénobenzol dans le traitement local du chancre simple

Ainsi que nous l'avons dit au début de ce travail, M. Melun (1) de Bucarest est le premier qui ait appliqué localement l'arsénobenzol au traitement du chancre mou. Il y fut conduit par les bons résultats qu'il avait obtenus de ce traitement pour les lésions syphilitiques. « Encouragé, écrit-il, par ce que je constatais dans le chancre syphilitique, j'ai appliqué ce traitement local également au chancre simple et je ne peux que me féliciter des résultats obtenus. Dans les cas de chancre simple, j'ai appliqué seulement le procédé de la poudre d'arsénobenzol, pour tirer tout le profit de l'action caustique du médicament. Généralement le malade ressent, deux heures après l'application, une douleur cuisante, qui dure de trois à cinq heures, mais qui est supportable et n'empêche pas le sommeil, disparaît ensuite complètement et fait cesser même les douleurs habituelles du chancre.

1. Melun, *Annales des mal. vénériennes*, 1911, p. 726,

Le lendemain une escarre brun foncé, indolore, sans réaction inflammatoire, escarre quelquefois dure, parfois croûteuse, mais, qui ne se détache pas facilement, quand on veut l'enlever.

L'escarre dépasse habituellement les limites du chancre de 1 ou 2 millimètres.

Elle s'élimine lentement, d'un seul coup ou par portions en appliquant une simple pommade à l'acide borique.

Le temps de l'élimination varie entre cinq et huit jours. Après l'élimination de l'escarre, la plaie se referme vite avec un simple pansement aseptique. J'ai appliqué ce traitement dans un cas de chancre phagédénique qui durait depuis trois mois, avec un résultat qui a dépassé toutes mes espérances. »

Et en concluant M. Melun dit que « l'arsenobenzol est un puissant antiseptique et un cautérisant précieux en application topique sur le chancre simple. »

Ces succès signalés par M. Melun ont poussé M^{lle} Lebenthal (1) à essayer à son tour la méthode dans le service de M. Darier, sur des malades porteurs de chancres mous. « Le salvarsan en poudre fut employé par nous, écrit cet auteur, suivant la méthode du Dr Melun, en pansement sur les chancres mous...

Voici comment nous procédions : d'abord nettoyage du chancre à l'eau tiède, suivi d'un séchage avec des tampons d'ouate. Le chancre était ensuite

1. Lebenthal, thèse de Paris, 1912.

saupoudré avec le contenu d'un tube de 0 gr. 10 de salvarsan, de façon que la poudre dépasse le contour de la lésion. Un pansement fait avec une bande de gaze maintenait la poudre en place. Vingt-quatre heures après, on enlevait le pansement sous lequel on trouvait ordinairement une escarre. Un bain tiède local de dix minutes à l'eau boriquée permettrait d'enlever l'escarre. »

Avec cette technique qui se rapproche beaucoup de celle de M. Melun, M^{lle} Lebenthal a obtenu des résultats complètement opposés. Elle arrive aux conclusions suivantes : « Les résultats obtenus par nous avec les applications locales de la poudre de salvarsan sur les chancres mous n'ont pas du tout été encourageants.

Un malade porteur de 4 chancres a été traité de la façon suivante : deux chancres ont été saupoudrés de salvarsan, les deux autres ont été cautérisés au Néol. Alors que sur ces derniers la cicatrisation se poursuivait normalement, les deux premiers n'étaient pas améliorés du tout et même les tissus voisins semblaient devoir se sphacéler par ischémie, et ce fut la raison pour ne pas poursuivre ce traitement plus longtemps.

Chez deux autres malades, les applications locales furent faites trois fois sans aucun résultat. »

En octobre 1912, MM. Lévy-Bing et Morin (1) publient aussi des cas de chancre simple traités

1. Lévy-Bing et Morin, *Gaz des Hôp.*, 24 octobre 1912.

localement par l'arsénobenzol sous forme de pom-
made au néo-salvarsan.

Ils obtiennent de bons résultats et nous-même
avons, par leur technique, obtenu des guérisons
rapides dûes peut-être à la façon dont le salvarsan
a été appliqué, et ce, pour des raisons que nous
allons exposer.

CHAPITRE IV

TECHNIQUE D'APPLICATION DE L'ARSÉNOBENZOL LOCAL

La technique d'application à laquelle nous avons recours diffère complètement de celle de M. Melun et de M^{lle} Lebenthal. Elle est conforme à celle préconisée par MM. Lévy-Bing et Durœux pour le traitement des ulcères de jambe et par MM. Lévy-Bing et Morin pour le traitement de la chancrelle. Elle correspond à une idée thérapeutique essentiellement différente de celle de M. Melun et de M^{lle} Lebenthal; ces deux auteurs ont eu pour but de déterminer une escarre locale, de détruire le bacille de Ducrey en détruisant en même temps les tissus qu'il a envahis et de transformer en plaie simple par destruction des parties malades, la lésion chancrelleuse. « J'ai appliqué, dit M. Melun, seulement le profit de l'action caustique du médicament »; M^{lle} Lebenthal procède de même, saupoudre le chancre de poudre de salvarsan et obtient en vingt-quatre heures la formation d'une escarre. En opérant de la sorte, on ne fait que réaliser avec le salvarsan ce qu'on faisait avec les anciens caustiques arsenicaux et on ne tire guère ou même pas du tout

profit des propriétés antiseptiques et cicatrisantes qui sont les deux grandes vertus de l'arsénobenzol.

Nous avons nous-même procédé, d'abord, de la sorte, mais sur les conseils de notre maître M. Lévy-Bing, qui dans le traitement des ulcères de jambe par le salvarsan avait déjà remarqué les inconvénients d'une escarrification brutale, nous avons substitué les pommades au salvarsan d'abord, puis les pommades au néo-salvarsan ensuite, à la poudre de salvarsan pour le traitement du chancre simple. Le but poursuivi dans ce cas est la destruction des bacilles de Ducrey sans trouble apporté à la vitalité des tissus. Il est fait alors, en quelque sorte, appel au pouvoir « parasitotrope » de l'arsénobenzol et c'est pour cette raison que nous employons non pas la poudre de salvarsan, non pas les solutions de salvarsan, mais des pommades à base de salvarsan ou mieux encore de néo-salvarsan, car de telles préparations empêchent l'attaque et la transformation du produit sous l'influence de l'air, et le laissent agir comme antiseptique et cicatrisant, et non comme caustique.

MM. Lévy-Bing et Morin ont insisté sur cette façon de procéder. « Il est contre-indiqué, disent-ils d'appliquer sur la plaie chancreuse de la poudre de salvarsan pure, car quelques précautions que l'on prenne de ne l'exposer à l'air qu'au moment même de son emploi, cette poudre a tout le temps de s'altérer ensuite et d'acquérir des propriétés extrêmement caustiques. Elle détermine alors la formation

d'une escarre, sous laquelle et à l'abri de laquelle se développe le bacille de Ducrey, étant donné surtout que les tissus sous-jacents, non complètement escarifiés ont cependant perdu de leur vitalité, sont en état de moindre résistance et ne tendent nullement à la cicatrisation. »

Nous employons le néo-salvarsan pour les raisons que nous avons indiquées plus haut, page 23, à cause de son indifférence vis-à-vis des tissus de l'organisme.

En présence d'un malade porteur de chancres mous, nous opérons donc de la façon suivante : La pommade de

Néo-salvarsan.....	1 gr.
Vaseline.....	10 gr.

est appliquée après un lavage à l'eau bouillie simple, une fois par jour, ou moins souvent, tous les deux jours par exemple s'il se manifeste une tendance à l'escarrification. Il appartient au médecin de surveiller l'évolution des lésions et d'éviter de tomber dans l'erreur commise par le malade de l'observation IV qui a vu la cicatrice de son chancre retardée par suite d'une application immodérée de topique.

CHAPITRE V

RÉSULTATS ET AVANTAGES DU TRAITEMENT DU CHANCRE SIMPLE PAR L'ARSENOBENZOL EN POMMADE

Nous avons employé à Saint-Lazare, dans le service du D^r Lévy-Bing, la pommade au néo-salvarsan sur un grand nombre de malades atteintes de chancrelle.

Dans les cas ordinaires la guérison a été obtenue en huit, dix et douze jours.

Nous rapportons dans cette thèse l'observation d'une malade traitée par MM. Lévy-Bing et Morin pour un chancre mou géant phagédénique, chez laquelle le processus phagédénique a été jugulé en très peu de temps. A propos de cette malade, et d'un certain nombre d'autres, nous devons faire remarquer que la cicatrisation très rapide ordinairement dans les jours qui suivent l'application de la pommade subit ensuite un ralentissement assez marqué. Nous citons également l'observation (obs. I) d'un chancre mou intra-urétral, publiée par MM. Lévy-Bing et Morin. La situation de la lésion a rendu précieuse la pommade au néo-salvarsan, qui fut dans ce cas d'application aisée.

Nous aurions pu citer un bien plus grand nombre d'observations, mais il nous a paru inutile de multiplier des citations de traitements presque toutes identiques et dont les observations VI et VII donnent complètement l'idée.

Ajoutons que l'application locale de pommade est indolore, qu'elle ne donne lieu à aucun phénomène local ni général d'intoxication.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT GÉNÉRAL DU CHANCRE MOU PAR LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE SALVARSAN

Bien que ce mode de traitement sorte de notre sujet, nous croyons devoir rapporter ici ce qui a été fait à ce point de vue.

Quelques auteurs prétendent avoir guéri ou tout au moins amélioré des chancres simples par le traitement général à l'aide de l'arsénobenzol, le traitement général tel qu'il est appliqué à la syphilis.

C'est ainsi que le Dr Broussegoutte, de Clermont-Ferrand, a déclaré à la Société des Sciences médicales de Gannat : « J'ai eu l'occasion d'observer la guérison de chancres mous par le salvarsan. La cavité est cicatrisée en quelques jours. »

Le Dr Pawlow, de Moscou, a traité un grenadier porteur de chancres mous par le salvarsan intra-veineux, et aurait obtenu la guérison.

Par contre, dans l'observation empruntée à M. Melun, que nous rapportons (obs. V), le malade n'avait pas vu son chancre mou influencé par le traitement général au 606.

Avec MM. Lévy-Bing et Morin, nous avons vu

chez un malade (obs. IV) porteur simultanément de chancres mou et syphilitique, les accidents spécifiques céder aux injections intra-veineuses de 606, alors que les chancres simples n'étaient pas modifiés.

Personnellement, nous pensons donc que la chancrelle n'a pas de bénéfice à retirer d'un traitement général par l'arsénobenzol.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Lévy-Bing et Morin)

M. X..., âgé de vingt-trois ans, vient consulter le 9 septembre 1912 pour un écoulement urétral dont le début remonte à cinq jours environ. L'écoulement est purulent, verdâtre, les mictions légèrement douloureuses, et l'examen microscopique y révèle la présence de nombreux gonocoques intracellulaires. Il paraît s'agir d'une blennorragie à sa première période.

On fait commencer immédiatement des lavages avec une solution de protargol, à raison d'un lavage par jour.

15 septembre. — Après cinq lavages, l'écoulement est presque complètement tari et réduit à une goutte matinale. Mais à cette date le malade se plaint d'une légère tuméfaction très douloureuse apparue dans l'aîne gauche et qui rend la marche pénible. Trois jours plus tard la tuméfaction a considérablement augmenté, la région inguinale est rouge, chaude, tendue sur une surface grande comme la paume de la main. L'aspect caractéristique du bubon chancrelleux est réalisé. En même temps le malade est fiévreux, abattu, amaigri et contraint de garder de lit.

L'examen attentif des organes génitaux ne révèle pas la moindre ulcération ; la verge, les bourses sont indemnes de toute lésion, ainsi d'ailleurs que la région anale et le membre inférieur qui sont soigneusement examinés.

Il existe cependant un léger suintement du canal dont le retour semble dû à la cessation des lavages au protargol. On entr'ouvre alors le méat, et en éversant ses lèvres on aperçoit à 4 ou 5 millimètres de l'orifice urétral une ulcération irrégulière, à fond sanieux, à bords déchiquetés, profonde de 2 millimètres, occupant la fosse naviculaire et entourant l'urètre d'une sorte de demi-bague.

Des frottis montrent la présence de nombreux bacilles de Ducrey.

Le jour même on pratique une application de pommade au néo-salvarsan au dixième : un stylet garni d'ouate permet de bourrer en quelque sorte l'ulcération de pommade. On fait deux ou trois pansements par jour, en ayant soin de renouveler le pansement après chaque miction.

Très rapidement l'ulcération se déterge, prend l'aspect d'une petite plaie simple. Elle est complètement guérie le 4 octobre, après seize jours de traitement.

Cependant il a fallu, le 27 septembre, inciser le bubon qui contenait un grand verre de pus épais et crémeux.

OBSERVATION II

(Lévy-Bing et Morin)

M. X..., soixante-deux ans, vient consulter le 29 septembre pour un chancre mou du sillon balano-préputial du côté gauche. Le chancre, qui a la dimension d'une pièce

de 50 centimes, date de huit jours; l'aspect est sanieux, le toucher très douloureux; il existe un léger phimosis inflammatoire et le malade éprouve quelque difficulté à décalotter. Adénite inguinale gauche.

On fait deux fois par jour des lavages à l'eau bouillie simple, et on remplace les divers topiques, avec lesquels le malade s'est déjà traité, par une application quotidienne de pommade au néo-salvarsan au dixième. Le malade est revu le 8 octobre, très amélioré, et la lésion est complètement guérie le 17 octobre.

OBSERVATION III

(Lévy-Bing et Morin)

La nommée C..., âgée de trente-deux ans, entre le 26 juillet 1912, dans le service du Dr Lévy-Bing, pour des lésions chancrelleuses multiples (neuf) de la région fessière. Deux sont très étendues, dépassent la dimension d'une pièce de 5 francs. Trois autres ont la surface d'une pièce de 1 franc, les autres sont plus petites. Les bords sont décollés, le fond très purulent, rempli d'un pus jaune épais, roussâtre par places; les lésions, extrêmement douloureuses, répandent une odeur nauséabonde.

Des pertes blanches abondantes augmentent la macération de la région.

On institue le traitement : lavages locaux à l'eau bouillie simple et applications quotidiennes de pommade au néosalvarsan au dixième.

29 juillet. — Après trois jours de traitement, amélioration

notable ; les dimensions des ulcérations restent les mêmes, mais les fonds sont complètement détergés, les bords moins décollés, de gros bourgeons rose vif d'excellent aspect apparaissent au milieu des plaies. La douleur au palper et à l'application de la pommade est très diminuée.

1^{er} août. — Les deux plus petits chancres ont presque complètement disparu. Une languette de chair saine sépare un des deux gros chancres en deux chancres latéraux. Le fond des ulcérations se comble, les bords ne sont plus du tout décollés.

Les jours suivants, amélioration moins rapide, mais continue.

14 août. — La dimension des grandes lésions a diminué notablement.

31 août. — Il ne reste plus que de très petites érosions d'un demi-centimètre de diamètre, sauf une seule un peu plus large à la place du gros chancre.

10 septembre 1912. — La guérison est complète, sans presque laisser la moindre cicatrice.

OBSERVATION IV

(Lévy-Bing et Morin)

M. B..., âgé de quarante-sept ans, vient consulter le 9 septembre 1912. Il présente depuis environ huit jours quatre ulcérations de la verge. Trois de ces ulcérations sont situées dans le sillon balano-préputial, deux à gauche irrégulières, à bords déchiquetés, d'un centimètre de diamètre ; la troisième est plus petite, légèrement indurée. Sur les deux pre-

mières on trouve du bacille de Ducrey, et sur la troisième l'examen ultramicroscopique montre des tréponèmes en quantité. De plus, sur la face externe du prépuce, se trouve une quatrième ulcération, de la dimension d'une pièce de 50 centimes, qui a tous les caractères cliniques du chancre mou et sur laquelle d'ailleurs on constate du bacille de Ducrey.

On commence aussitôt le traitement local par des pansements journaliers au néo-salvarsan en pommade au dixième et on fait trois injections intraveineuses de 45, 60 et 75 centigrammes de néo-salvarsan les 11, 16 et 24 septembre.

Très rapidement le chancre syphilitique diminue, et après la deuxième injection intraveineuse, il est complètement guéri. Les trois chancres mous, sous l'influence de la pommade, prennent un aspect plus satisfaisant, le fond se déterge, mais l'accident syphilitique est depuis longtemps guéri alors que les chancres mous durent encore. Aussi le malade, croyant hâter leur guérison, fait une application trop abondante de pommade. Il se forme sur l'un des trois chancres mous une petite eschare noirâtre, sèche et dure. On interrompt les applications et on saupoudre les ulcérations deux fois par jour avec une poudre de peroxyde de zinc. L'amélioration continue cependant, et le 1^{er} octobre les deux chancres mous du côté gauche sont complètement guéris. Le chancre préputial, dont la croûte est tombée, offre encore une surface érosive, mais ne constitue plus qu'une plaie simple.

On refait sur ce chancre une application très légère de pommade, et il est guéri le 8 octobre.

OBSERVATION V

(Melun)

Homme robuste, d'une quarantaine d'années, représentant de commerce, dans sa dix-septième de syphilis, traité assez régulièrement en France pendant son service militaire. Aucun accident depuis quatorze ans, suit régulièrement une cure de 6 injections d'huile grise chaque année; marié depuis dix ans, pas d'avortement, deux enfants bien portants. Il y a six mois, il est atteint d'un chancre de la grandeur d'un petit pois, très profond, siégeant tout près du frein, sans induration, ni ganglions.

Pas de spirochète, bacilles de Ducrey; résiste à tout traitement de cicatrisation par différents caustiques. Vu par plusieurs médecins, on conseille au malade de suivre aussi une cure mercurielle, sans résultat; on lui fait également une injection intra-veineuse d'arsénobenzol: toujours même résultat négatif.

Je vois le malade pour la première fois en juin et je lui applique le traitement, en bourrant l'excavation chancreuse avec la poudre d'arsénobenzol. Le lendemain, il y avait une escarre de la grosseur d'une pièce de 50 centimes, englobant en partie le frein. En cinq jours l'escarre s'est détachée, laissant une peau rouge, bourgeonnante, qui en douze jours était complètement cicatrisée.

OBSERVATION VI (Personnelle)

M. X..., âgé de vingt-cinq ans vient consulter le 6 septembre 1912 pour un chancre mou du fourreau de la verge. La lésion remonte à une huitaine de jours et elle est presque de la dimension d'une pièce de 50 centimes. Elle est douloureuse et l'examen microscopique y montre du bacille de Ducrey ; il existe une adénopathie inguinale gauche.

On prescrit des lavages journaliers à l'eau bouillie et l'application quotidienne de pommade au néo-salvarsan au dixième. L'ulcération cède rapidement à ce traitement et elle est complètement guérie le 17 septembre.

OBSERVATION VII (Personnelle)

M. J..., âgé de trente ans, vient consulter le 7 octobre 1912 pour deux lésions du prépuce, assez profondes, très douloureuses et qui existent depuis une dizaine de jours. Bacilles de Ducrey à l'examen microscopique. Traitement : lavages deux fois par jours à l'eau bouillie et application le soir de pommade au néo-salvarsan au dixième. Les chancres sont complètement guéris le 21 octobre après quatorze jours de traitement.

CONCLUSIONS

I. — L'arsénobenzol peut être employé localement soit, comme caustique, en poudre ; soit comme antiseptique, cicatrisant, en pommade.

II. — Appliqué en poudre sur le chancre mou il a une action irrégulière, parfois peu efficace.

III. — Appliqué en pommade sur le chancre mou, il le guérit rapidement et simplement.

IV. — L'application sous forme de pommade ne détermine pas d'escarres, n'est nullement douloureuse.

V. — Ce traitement est applicable à des localisations chancrelleuses qui toléreraient mal l'emploi d'un autre topique.

VI. — L'emploi local de l'arsénobenzol ne donne pas d'accidents toxiques.

VII. — Le traitement général par l'arsénobenzol n'influence pas le chancre simple.

Vu : le Président de thèse,
GAUCHER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et DESBOUIS. — Traitement local de l'angine de Vincent par l'arsénobenzol. (Bull. de l'Acad. de Méd., oct. 1912, n° 33.)
- ACHARD et FLANDIN. — Angine de Vincent traitée par l'arsénobenzol. (Bull. et Mem. de la Soc. méd. des hôpitaux, 28 avril 1911, p. 504.)
- BISCOS. — Contribution à l'étude de la syphilis par le 606.
- BECHER (F.) — Ueber den jetzigen Stand des salvarsan Behandlung nichtluetischer Krankheiten. Thèse de Marbourg, 1911.
- BERTRAN (F.) — Revista clinica de Madrid, 1^{er} avril 1911.
- BROUSSEGOUTTE. — Communication à la Soc. des Sciences méd. de Gannat, 5 févr. 1912.
- CASTELLI. — Zentralblatt für Bactériologie, t. 59, fasc. IV.
- DURCEUX. — Cf. Lévy-Bing et Durceux.
- EHRLICH. — München Medizin Wochenschrift, 1910, p. 2268.
- GERBER. — Deutsche medizinische Wochenschrift, 1910, n° 51-46 et 1911, n° 9.
- LEBENTHAL. — Essai de traitement local par l'arsénobenzol, Thèse de Paris. 1912.
- LE BLAYE. — Stomatite mercurielle traitée par l'arsénobenzol. (Progrès médical, 22 juillet 1911).
- LÉVY-BING (A.) et DURCEUX. — Annales des maladies vénériennes, 1911.
- (Gaz. des Hôpitaux, 7 mai 1912.

- A. LEVY-BING ET A. MORIN. — Traitement du chancre simple par les applications locales de salvarsan. (Gaz. des hôp. 1912, n° 122).
- MELUN. — L'arsénobenzol en applications topiques. (Annales des maladies vénériennes, oct. 1911).
- A. NETTER. — Emploi du salvarsan dans le traitement des angines ulcéreuse et du noma. (Bull et mém. de la Soc. méd. des hôpit. 12 juillet 1912, p. 91).
- PAWLOW. — Ein Fall von Ausheilung eines Weichen Schankers durch Gebrauch von salvarsan. (Dermatologische Wochenschrift. 1912, n° 9).
- RODENWALDT. — Arch. f. Schiff's ou Tropenhygiene, 1912, n° 1.
- ROGER (J.-A.-M). — Contribution à l'étude de l'action de l'arsénobenzol sur certaines Saffections pirillaires. Thèse Paris, 1912, n° 257.
- SOURDEL. — Bull. Soc. thérapeutique, 22 novembre 1911.
- VINCENT. — Le Caducée, 15 avril 1905.
- WALTER. — Zentralblatt. für Bactériologie, t. 59. fasc. 4.
- YAKIMOFF ET KOHL YAKIMOFF. — Emploi de l'arsénobenzol « 606 » sous forme d'onguent. (Bull. de la Soc. de Pathol. exotique, 1910, t. III, fasc. 9. p. 618).
- ZILS (J.). — Ueber. die lokale salvarsan behandlung mit Besondern Berücksichtigung der spirochætener krankungen im Bereiche der Mundhöhle. Munets méd. Wochenschrift, 1912, p. 20.
-

Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et C^{ie}, 15, rue Racine, Paris — 1812-12
